

1. Einleitung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen hämatopoetischer Stammzellen mit der Kapazität zur myeloischen - und in seltenen Fällen lymphatischen Differenzierung (Fialkow (1984), Janssen et al. (1989), Tefferi et al. (1990)). Der Stammzelldefekt führt zu einer ineffektiven, dysplastischen Hämatopoese, die sich im peripheren Blut in Form von Anämie und/oder Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie äußert und zu funktionellen Störungen in allen drei Zellreihen führen kann (Hamblin (1992)). Im Gegensatz zu den peripheren Zytopenien findet sich im Knochenmark meist eine erhöhte Zelldichte. Häufig sind alle drei Zellreihen gleichzeitig betroffen. Leitsymptom ist die therapierefraktäre (auf Gabe von Eisen, Vitamin B12 oder Folsäure nicht ansprechende) Anämie. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie (sekundäre AML).

1.1. Epidemiologie myelodysplastischer Syndrome

MDS gelten als Erkrankungen des höheren Lebensalters. In verschiedenen Studien lag das mediane Erkrankungsalter zwischen 58 und 74 Jahren. Bei Diagnosestellung sind über 80% der Patienten älter als 60 Jahre (Aul et al. (1995)). In den letzten Jahren wird jedoch zunehmend auch bei jüngeren Patienten die Diagnose eines MDS gestellt. Das Geschlechtsverhältnis zeigt mit 1,2 : 1 eine erhöhte Inzidenz bei Männern, was möglicherweise mit einer vermehrten berufsbedingten Exposition gegenüber leukämogenen Substanzen erklärt werden kann.

Die Inzidenz der MDS ist lange Zeit unterschätzt worden. In einer „Delphi-Studie“ wurde eine Verdoppelung der MDS in den letzten 20 Jahren nachgewiesen (Reizenstein and Dabrowski (1991)). Neuere Untersuchungen aus Deutschland, Schweden und England kommen zu dem Ergebnis, dass die Erkrankung häufiger ist als bisher angenommen, während sich die vermutete Altersabhängigkeit bestätigt hat. In der Gruppe der Patienten ≤ 49 Jahren beträgt die Inzidenz pro Jahr und 100.000 Einwohner 0,2 - 0,7, bei Patienten zwischen 50 und 69 Jahren liegt sie zwischen 1,6 und 15 und steigt schließlich bei Patienten über 70 Jahre auf Werte zwischen 15,0 bis 89,0 (Aul et al. (1992b), Radlund et al. (1995), Williamson et al. (1994)). Damit zählen Myelodysplasien zu den häufigsten hämatologischen Systemerkrankungen des Erwachsenen. Ob es sich bei den beobachteten Veränderungen der Prävalenz um eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungen oder aber um andere Effekte handelt, ist bisher nicht geklärt. Als Ursachen für die Häufigkeitszunahme von MDS werden derzeit diskutiert: Verbesserung der hämatologischen Diagnostik, Vereinheitlichung der diagnostischen Kriterien durch die FAB-Klassifikation (Bennett et al. (1982)), demographische Effekte wie zunehmendes Durchschnittsalter, zunehmende Belastung durch mutagene Umwelttoxine sowie vermehrter Einsatz von Zytostika- und Strahlentherapie bei der Behandlung maligner Erkrankungen (Aul et al. (1995)).

1.2. Pathogenese

Ausgangsbasis für die Mehrschritt-Pathogenese der MDS scheint eine durch Alter oder andere bisher nicht bekannte Mechanismen eingeschränkte Knochenmarkreserve zu sein, die zu einer Abnahme hämatopoetischer Stammzellen führt. Hieraus resultiert eine größere Wahrscheinlichkeit, dass geschädigte Stammzellen in den aktiven Zellzyklus rekrutiert werden. Das eine Myelodysplasie auslösende Ereignis, das zur malignen Transformation einer hämatopoetischen Stammzelle führt, ist bisher nicht identifiziert worden. Nach diesem initialen Schaden kommt es im Rahmen einer in mehreren Schritten ablaufenden Pathogenese zur Expansion eines genetisch instabilen Stammzellklons. Im Verlauf der Erkrankung entsteht, begünstigt durch die dem transformierten Stammzellklon inhärente genetische Instabilität, eine Akkumulation von genetischen Defekten, die sich auf chromosomalem und molekularem Niveau manifestieren und mit einer weiteren Erkrankungsprogression und schließlich dem Übergang in eine akute Leukämie assoziiert sind (List and Jacobs (1992)). Alter, genotoxische Ereignisse, familiäre Disposition, Störungen der DNS-Reparatur und Fremdstoffe-metabolisierender Enzymsysteme sowie bestimmte Vorerkrankungen wie aplastische Anämie oder paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) werden als prädisponierende Faktoren diskutiert (Ben-Yehuda et al. (1998), Chen et al. (1998), Jacobs (1991)).

Generell werden de novo (idiopathische) von sekundären MDS unterschieden. Zu den sekundären Formen zählen Myelodysplasien, die im Rahmen einer prädisponierenden genetischen Erkrankung, wie Bloom-Syndrom, Fanconi-Anämie, Neurofibromatose Typ 1, Shwachman-Syndrom oder Li-Fraumeni-Syndrom entstehen (Fonatsch (1998), Horwitz (1997)) oder sich aus einer hämatologischen Systemerkrankung, wie einer aplastischen Anämie oder PNH (paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie), entwickeln (De Planque et al. (1988), Marsh and Geary (1991)). Weiterhin zählen zu den sekundären Formen MDS, die auf eine akzidentelle bzw. berufliche Exposition zurückzuführen sind. Zu den Expositionsfaktoren in dieser Gruppe werden gezählt: Strahlen, Benzol, Dieselöl und andere Petrolverbindungen, Düngemittel, Pestizide, Stein- und Getreidestäube sowie Explosivstoffe (Farrow et al. (1989), Nisse et al. (1995)). Zu den sekundären MDS werden schließlich auch diejenigen Patienten gezählt, die im Rahmen einer initialen (meist malignen) Erkrankung eine Chemo- und oder Radiotherapie erhalten haben. Bei dieser Patientengruppe spricht man von therapieinduzierten, sekundären MDS (t-MDS). Das Risiko der Induktion eines t-MDS ist am höchsten nach Gabe alkylierender Substanzen, wie Melphalan, und der Kombination von Radio- und Chemotherapie (Levine and Bloomfield (1992), Pedersen-Bjergard et al. (1990)).

Die Mehrschritt-Pathogenese der MDS kann als In-vivo-Modell der malignen Entartung betrachtet werden, die sich über mehrere Schritte vom prä-malignen Phänotyp bis hin zum voll entwickelten aggressiven Endstadium vollzieht. Myelodysplasien bieten aufgrund ihres teilweise langjährigen Verlaufes die Möglichkeit, die einzelnen Schritte, die mit einer Erkrankungsprogression verbunden sind, in vivo zu studieren.

1.2.1. Maligne Transformation hämatopoetischer Stammzellen

Während AML bisher als Erkrankungen von bereits myeloisch determinierten Vorläuferzellen galten (Greaves (1986)), wird von einigen Arbeitsgruppen angenommen, dass die maligne Transformation bei MDS auf einem früheren Stammzellniveau stattfindet (Fialkow et al. (1984), Janssen et al. (1991)). Die Hypothese, dass es sich bei Myelodysplasien um Erkrankungen hämatopoetischer Stammzellen handelt, beruht im wesentlichen auf indirekten Rückschlüssen. Hierbei wurden entweder immunologisch typisierte Knochenmarkzellen unterschiedlicher Zellreihen oder Zellen aus in verschiedene Richtungen differenzierten semisoliden Zellkulturen, sogenannten „Colony Assays“, auf das Vorliegen von MDS- bzw. Leukämie-spezifischen genetischen -, Differenzierungs- oder Wachstumsanomalien untersucht. Einige Gruppen kamen zu dem Ergebnis, dass lediglich determinierte Stammzellen mit rein myeloischer Differenzierung von klonalen Anomalien betroffen sind (Anastasi et al. (1993), Gerritsen et al. (1992), Kere et al. (1987), Ohyashiki et al. (1983)). Andere Autoren hingegen fanden Evidenzen für eine Beteiligung pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen (Janssen et al. (1989), Lawrence HJ et al. (1987)). Nur eine direkte systematische Untersuchung hämatopoetischer Stammzellen wird letztendlich die pathogenetisch und klinisch äußerst relevante Frage beantworten können, in welchem Stammzellkompartiment die maligne Transformation bei MDS stattfindet.

Eine direkte genetische Analyse von Stammzellpopulationen unterschiedlicher Differenzierungsstufen war bisher allerdings aus technischen Gründen nicht möglich. Erst seit wenigen Jahren befinden sich neue Methoden in Entwicklung, um Stammzellen zu identifizieren und zu charakterisieren. Ansätze hierfür sind die Nutzung von Stammzellfunktionen (Dick et al. (1991)) und spezifischen Oberflächenmolekülen (Krause et al. (1996)). Diese neuen Verfahren ermöglichen einen völlig neuen Zugang zum Verständnis der Stammzellbiologie der normalen und malignen Hämatopoese.

Die Charakterisierung der maligne transformierten Stammzellpopulation hat jedoch nicht nur grundlegenden Charakter, sondern bedeutet auch eine entscheidende Information für moderne Therapiekonzepte, wie die autologe Stammzelltransplantation. Sollte es gelingen, maligne von normalen Stammzellsubpopulationen zu differenzieren, wären beispielsweise eine gezielte Reinigung von Stammzellasservaten von MDS- bzw. Leukämiezellen, sogenannte „Purging-Strategien“, und eine gezielte Manipulation von homogenen Stammzellsubpopulationen möglich.

1.2.2 Wachstums- und Differenzierungsstörungen

Wachstums- und Differenzierungsstörungen hämatopoetischer Vorläuferzellen können sich bei MDS in allen drei Zellreihen manifestieren, wobei neben den reinen Zytopenien auch funktionelle Defekte auftreten können: So werden Störungen der Neutrophilen-Funktionen, wie Chemotaxis, Migrationsfähigkeit und Mikrobizidie (Ruutu et al. (1986)), aber auch von Lymphozytenfunktionen, wie Interleukin-2-Produktion und Stimulierbarkeit durch Zytokine (Ayanlar-Batuman et al. (1987))

beobachtet. Die Dysmegakaryopoese kann sich funktionell in einer verlängerten Blutungszeit durch Thrombozyten-Aggregationsstörungen äußern (Rasi and Lintula (1986)), während die dysplastische Erythropoese unter anderem mit Defizienzen der Pyruvatkinase mit Hämolyse (Helmstadter et al. (1977)) oder Reaktivierung der fetalen Hämoglobinsynthese assoziiert sein kann (Reinhardt et al. (1998)). Ursache der Störungen der Erythropoese scheinen Anomalien im Bereich der Signaltransduktion des Erythropoetin-Rezeptors über STAT 5 zu sein (Hoefsloot et al. (1997)).

Mit dem Nachweis einer vermehrten intramedullären Apoptose, des sogenannten „programmierten Zelltodes“ konnte eine wesentliche Erklärung für die Knochenmarkdysfunktionen bei MDS herausgearbeitet werden (Raza et al. (1995), Yoshida (1993)). Dieser Mechanismus wird vermutlich vermittelt durch die Zytokine TNF- α und TGF- β aber auch durch Interferon γ , die bei MDS intramedullär in hohen Konzentrationen nachweisbar sind (Kitagawa et al. (1997), Shetty et al. (1996)). Neuere Untersuchungen belegen, dass sich parallel zu einer gesteigerten intramedullären Apoptoserate ein erhöhter Anteil myeloischer Zellen in S-Phase befindet (Raza et al. (1996)). Das Stammzellkompartiment versucht also offensichtlich, durch Hyperproliferation die vermehrte Apoptose zu kompensieren. Diese Beobachtungen erklären auch das die MDS charakterisierende Paradoxon peripherer Zytopenien bei medullärer Hyperzellularität. Bei Progression des MDS nimmt der Anteil apoptotischer zugunsten proliferierender CD34-positiver Zellen ab (Parker et al. (1998)). Feedback-Mechanismen, an denen neben Zytokinen auch andere Apoptoseregulatoren, z.B. das BCL2-System, beteiligt sind (Lepelley et al. (1995)), sorgen physiologischer Weise für eine Balance zwischen Zelluntergang und gesteigerter Proliferation. Während der Transformation eines MDS in eine akute Leukämie geht dieses Gleichgewicht verloren, und die proliferative Komponente beginnt zu überwiegen.

Auf der Suche nach Ursachen für die vermehrte Produktion pro-apoptotischer Zytokine mehrten sich die Hinweise auf intramedulläre inflammatorische Prozesse, die über Monozyten und Makrophagen sowie über zytotoxische T-Lymphozyten vermittelt werden (Baumann et al. (1999)). Ähnlich wie bei aplastischen Anämien könnten Immunreaktionen gegen Neoantigene auf autologen Stammzellen, die bei der MDS-Pathogenese entstanden sind, pathogenetisch relevant sein (Gattermann (1999), Young et al. (1999)). Neben pro-apoptotischen Zytokinen (s.o.) werden im Rahmen der Immunreaktionen NO und andere O₂-Radikale freigesetzt, die potenziell mutagen sind und zur genetischen Instabilität beitragen können (List (1999), Young et al. (1999)).

Eine weitere Hypothese führt die für MDS charakteristische Knochenmarkdysfunktion auf ein reduziertes Ansprechen myeloischer Vorläuferzellen auf physiologische Wachstums- und Differenzierungssignale (Mayani et al. (1989), Merchav et al. (1991), Schouten et al. (1989)) zurück. Es konnte in In-vitro-Untersuchungen gezeigt werden, dass dieser Defekt durch Einsatz hoher Konzentrationen von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren überwunden werden kann (Mayani et al. (1989)), woraus sich Indikationen für klinische Therapiestudien mit diesen Wachstumsfaktoren ergeben haben. Die Hoffnungen, die sich auf diese Substanzgruppe richten, bestehen in einer positiven quantitativen und qualitativen Beeinflussung der dysplastischen Hämatopoese mit einer Verbesserung der defizienten Immunabwehr, der Anämie und der vermehrten Blutungskomplikationen.

1.2.3. Chromosomenanomalien

Etwa die Hälfte aller Patienten mit MDS weist klonale Karyotypveränderungen in den Knochenmarkszellen auf, wobei die Inzidenz von Chromosomenanomalien - abhängig von Patientenselektion, Kultivierungsmethoden sowie Verfahren zur Chromosomenpräparation und -bänderung - mit 30 bis 80% angegeben wird (Geddes, Bowen and Jacobs (1990), Heim and Mitelman (1986), Morel et al. (1993), Solé et al. (1992), Toyama et al. (1993), Yunis et al. (1986 und 1988)).

Es sind keine MDS-spezifischen Chromosomenanomalien bekannt. Die meisten chromosomalen Veränderungen kann man auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen, insbesondere der AML beobachten. Trotzdem gibt es zwischen beiden Entitäten substantielle Unterschiede: Während ein großer Anteil der Patienten mit de novo AML balancierte Anomalien aufweist (z.B. t(8;21), inv(16), t(15;17)), sind bei Patienten mit MDS häufig Verluste genetischer Information in Form von Deletionen oder Monosomien (z.B. -5/5q-, -7/7q-, -20/20q-) zu beobachten (Nowell (1992)). Diese Beobachtungen legen nahe, dass bei MDS der Funktionsverlust von auf diesen Chromosomenabschnitten lokalisierten Tumorsuppressor-Genen oder spezifischen Differenzierungs- oder Wachstums-regulierenden Genen an der malignen Transformation hämatopoetischer Stammzellen beteiligt ist. Der molekulare Hintergrund von Chromosomenanomalien ist am besten bei den Deletionen im langen Arm von Chromosom 5 untersucht. In diesem Bereich liegen mehrere Cluster von Genen für hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Zellzyklusregulation und DNS-Reparatur (Inokuchi et al. (1995), Le Beau et al. (1986, 1987 und 1989)). Allelverluste der Gene IRF-1 und FMS (hier auch Punktmutationen) konnten in einigen, aber nicht allen 5q- Fällen nachgewiesen werden. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass es sich bei einem dieser Gene um das kritische „5q-Gen“ handelt (Boultonwood and Fidler (1995)). Von Nagarajan et al. konnte die kritische Region auf den Locus D5S89 eingegrenzt werden; möglicherweise gibt es noch einen zweiten, weiter telomerwärts gelegenen „RA-Locus“ (Nagarajan et al. (1994)). Trotz intensiver Bemühungen sind somit die Entschlüsselung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen und die Identifizierung der relevanten Gene noch nicht gelungen. Eine weitere, bei MDS häufig auftretende Anomalie ist die Trisomie 8, deren molekularer Hintergrund ebenfalls bisher nicht geklärt ist. Anomalien der Chromosomen 5, 7 und 8 machen zusammen bis zu 70% aller Karyotypveränderungen bei MDS aus. Aberrationen von besonderer prognostischer Relevanz sind die sogenannten komplexen Anomalien, d.h. eine Akkumulation von 3 oder mehr unterschiedlichen klonalen Chromosomenveränderungen, die bei 5 - 10% der Patienten beobachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass es sich hierbei, im Gegensatz zu den bereits erwähnten isolierten Veränderungen, um Multigen-Erkrankungen handelt. Wie es zur Ausbildung komplexer Chromosomenanomalien kommt, ist bisher nicht geklärt. Es ist aber zu vermuten, dass dieses Phänomen mit der MDS-inhärenten genetischen Instabilität in Zusammenhang steht.

1.2.4. Molekulare Anomalien

Im Vergleich zu Chromosomenanomalien haben molekulare Anomalien, die sich auf einem submikroskopischen Niveau abspielen, bisher für das Verständnis der Pathogenese und für die Prognoseabschätzung bei MDS eine relativ geringe Bedeutung, da sie insgesamt selten sind und keiner biologischen Entität oder Erkrankungsphase zugeordnet werden können.

Erste Untersuchungen von RAS-Mutationen bei MDS ergaben den Verdacht, dass diese bei bis zu 50% der Patienten nachweisbar seien. In neueren größeren Studien lag die Häufigkeit jedoch bei unter 10% (Paquette et al. (1993)). Inaktivierende Mutationen des NF1-Gens wurden kürzlich bei MDS beobachtet, allerdings nur in der sehr kleinen Subgruppe von Kindern mit CMML, juveniler CML oder Monosomie-7-Syndrom (Shannon et al. (1994)). Weitere relativ seltene molekulargenetische Veränderungen sind Mikrodeletionen und Punktmutationen des FMS-Gens (Willman et al. (1993)) sowie inaktivierende Mutationen von p53, die nur jeweils bei weniger als 5% der Patienten mit MDS beobachtet wurden (Ludwig et al. (1992)). Eine Beteiligung des TEL-Gens an Translokationen konnte bei einzelnen Patienten mit CMML und 12p13-Anomalien beobachtet werden (Wlodarska et al. (1995)). In einzelnen Fällen wurden auch Mutationen des G-CSF-Rezeptors beschrieben (Awaya et al. (1997)). Überexpression von BCL-2 wurde zwar bei bis zu 40% der untersuchten Patienten beobachtet, es wird aber vermutet, dass es sich hierbei um eine Feedback-Reaktion auf die vermehrte intramedulläre Apoptose und nicht um einen eigenständigen leukämogenen Mechanismus handelt (Davis and Greenberg (1999)). Jüngste Publikationen legen eine relativ hohe Inzidenz von Hypermethylierungen des Zellzyklus-Regulators p15 bei fortgeschrittenen MDS nahe (Quesnel et al. (1998)), diese Daten bedürfen aber noch weiterer Bestätigung.

1.2.5. Genetische Instabilität

Auf der Basis von morphologischen, Zellproliferations-, zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen wurde für MDS ein Mehrschritt-Pathogenese-Modell entwickelt, in dem eine genetische Instabilität einerseits als frühes Ereignis und andererseits als Progressions-"Motor" postuliert wird (Jacobs and Clark (1986), Nowell (1976)).

MDS sind dynamische Erkrankungen. Ein Fortschreiten der Myelodysplasie lässt sich häufig mit zytogenetischen Korrelaten genetischer Instabilität, wie einem Auftreten zusätzlicher Anomalien, oder einer Karyotypevolution, d.h. der Ausbildung von Subklonen oder dem Neuauftreten von Chromosomenanomalien korrelieren. Bei Verlaufsuntersuchungen an Patienten mit MDS konnte gezeigt werden, dass die Entstehung komplexer Chromosomenanomalien im Rahmen einer Karyotypevolution auf eine schrittweise Akkumulation genetischer Anomalien analog zu der Mehrschritt-Pathogenese der Kolon Karzinome zurückzuführen ist (Benitez et al. (1987), Horiike et al. (1988), Mecucci et al. (1986), Van den Berghe et al. (1985)). Sequentielle Untersuchungen zeigen, dass Zellklone mit einem 5q- Chromosom, das als alleinige Anomalie einen günstigen Verlauf signalisiert (Van den Berghe et al. (1985)), bei längerem Bestehen zur Akkumulation von Chromosomenanomalien neigen, was zu einer Veränderung des biologischen Verhaltens im Sinne

einer Malignisierung und damit zu einer Prognoseverschlechterung führt (Benitez et al. (1987)). Von unterschiedlichen Gruppen wurde außerdem beobachtet, dass der sogenannte kritische Bereich - d.h. die bei 5q- stets deletierte Region auf Chromosom 5q zwischen den Banden q22 und q31 - per se genetisch besonders instabil ist (Nagarajan et al. (1990), Willman et al. (1993)) und somit für die Ausbildung klonaler Chromosomenumbauten prädestiniert zu sein scheint. Von Knuutila wurde 1984 eine Assoziation einer weiteren häufigen Anomalie, der Monosomie 7, mit zytogenetischer Instabilität beobachtet (Knuutila et al. (1984)).

Da nur bei maximal 20% aller MDS eine eindeutige Mutagenexposition (therapeutisch, akzidentell oder beruflich) eruierbar ist, andererseits aber – wie eigene Beobachtungen zeigen - bei vielen Patienten ohne Mutagenexposition entweder sporadische Chromosomeninstabilitäten oder klonale Karyotypveränderungen vorliegen (Anomalien der Chromosomen 5 und 7 sowie komplexe Chromosomenveränderungen), die charakteristisch für Mutagen-induzierte Sekundärmalignome sind, liegt die Spekulation nahe, dass bei Patienten mit MDS eine erhöhte Sensibilität gegenüber ubiquitär vorhandenen Noxen vorliegen könnte (Musilova and Michalova (1988), White and Jacobs (1992)).

Eine pathogenetische Grundlage für eine genetische Instabilität bei MDS würden Defizienzen der DNS-Reparatur bieten, wie sie in aktuellen Untersuchungen als initiales Ereignis bei der Entstehung hereditärer nicht polypöser Kolonkarzinome (HNPCC) nachgewiesen wurden. Verantwortlich hierfür sind Mutationen von sogen. „Mismatch-Repair-Genen“ (Bronner et al. (1994), Fishel et al. (1993)).

Bei Individuen mit defizienter DNA-Reparatur ist bei Mutagenbelastung der Anteil chromosomaler Aberrationen erhöht. Dieser "Pool" an genetisch instabilem Material könnte die Basis für nachfolgende Genomveränderungen darstellen (Cheng und Loeb (1993), Hsu (1983)). Eine genetische Instabilität erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von konstanten Mutationen in einem Chromosom, eine wesentliche Voraussetzung für die Entstehung abnormer Zellklone (Hsu (1983)). Defiziente DNA-Reparaturmechanismen könnten die Umsetzung ubiquitär vorhandener mutagener Noxen in kanzerogene Genomveränderungen, wie Onkogenaktivierungen erleichtern und damit zu einem erhöhten Malignomrisiko beitragen.

Auch bei Patienten mit CML, AML und MDS wurden erste Hinweise auf DNS-Reparaturdefekte, die möglicherweise auf Defizienzen des Mismatch-Repair-Systems beruhen, mit klassischen zytogenetischen Methoden und auf molekularem Niveau mittels Mikrosatellitenanalyse gefunden (Ben-Yehuda et al. (1996), Inokuchi et al. (1995), Kaneko et al. (1995), Knox et al. (1983), Pabst et al. (1996), Wada et al. (1994)).

Systematische Analysen zur Mutagensensitivität bei MDS wurden bisher nur von einer Arbeitsgruppe basierend auf der Untersuchung von 9 Patienten vorgelegt (Knox et al. (1983)). Auch das Phänomen der sporadischen Chromosomeninstabilität bei MDS wurde bisher nur von wenigen Gruppen als pathogenetisch relevant erachtet und untersucht (McConnell et al. (1991), White and Jacobs (1992)) so dass auf diesem Gebiet ein großer Bedarf an weiterführenden Untersuchungen besteht.

1.3. Diagnostische Kriterien und Klassifikation

Erste Hinweise auf Myelodysplasien finden sich in der medizinischen Literatur bereits ab der Jahrhundertwende (von Leube (1900)). In den folgenden Jahrzehnten wurden immer wieder Fallbeschreibungen oder Berichte über kleinere Patientengruppen publiziert, die retrospektiv betrachtet, als Myelodysplasien zu werten sind und mit den unterschiedlichsten Nomenklaturen wie „präleukämische Anämie“, „präleukämische akute Leukämie“, „refraktäre Anämie“, „Präleukämie“, „oligoblastische Leukämie“, „smoldering leukemia“, „refraktäre dysmyelopoetische Anämie“ und „hämatopoetische Dysplasie“ bezeichnet wurden (Block, Jacobson, Bethard (1953), Greenberg (1983), Hamilton-Patterson (1949), Heilmeyer (1953)). Mehrere Jahrzehnte lang existierte kein systematisches, allgemein akzeptiertes Klassifikationsschema, eine Grundvoraussetzung für die Erforschung von Pathogenese und Ätiologie, Etablierung von Prognosefaktoren sowie Durchführung und Vergleichbarkeit von Therapiestudien. Erst 1982 gelang es einer Konsensusgruppe führender französischer, amerikanischer und britischer Hämatologen und Pathologen („FAB-Gruppe“) eine reproduzierbare Klassifikation der MDS zu etablieren, die sich international durchsetzen konnte (Benett et al. (1982), Gahn et al. (1996), Goasguen and Bennett (1992)). MDS werden nunmehr auf zellmorphologischer Basis diagnostiziert und klassifiziert. Entsprechend den Kriterien der FAB-Gruppe werden für die Klassifikation von Myelodysplasien der medulläre und periphere Blastenanteil, das Vorhandensein von Auerstäbchen, die Anzahl der Monozyten im peripheren Blut, das Vorhandensein von Ringsideroblasten sowie der Nachweis zellulärer Dysplasien in wenigstens einer der drei Zellreihen (Granulopoese, Megakaryopoese, Erythropoese) als Beurteilungskriterien zugrunde gelegt (Bennett et al.(1987)) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der MDS

Subtyp	Blasten (%) im KM	Blasten (%) im peripheren Blut	Auerstäbchen	Monozyten (>1000/ μ l im peripheren Blut)	Ringsideroblasten (>15% im Knochenmark)
RA (refraktäre Anämie)	< 5	< 1	--	--	--
RARS (RA mit Ringsideroblasten)	< 5	< 1	--	--	+
CMML (chronische myelomonozytäre Leukämie)	< 20	< 5	--	+	+/--
RAEB (RA mit Blastenexzess)	5 - 20	< 5	--	--	+/--
RAEB-T (RAEB in Transformation)	20 - 30	> 5	+	+/--	+/--

1.4. Klinische Verlaufsformen und Prognose

Die Heterogenität der MDS in ihrem klinischen und zellmorphologischen Erscheinungsbild spiegelt sich auch in ihren sehr unterschiedlichen Verlaufsformen wider. Obwohl Myelodysplasien präleukämische Erkrankungen und damit neoplastischer Natur sind, zeigen nicht alle MDS ungünstige

Verläufe. Nur bei etwa einem Drittel aller Betroffenen kommt es zu einer Transformation mit einem Übergang in eine akute, meist myeloische Leukämie (Tricot et al. (1985), Yunis et al. (1988)). Ein weiteres Drittel der Patienten verstirbt an Komplikationen, wie Blutungen oder Infektionen, die durch die MDS-inhärenten Zytopenien bedingt sind (Kerkhofs et al. (1987), Sanz et al. (1989), Tricot et al. (1985)). Bei dem restlichen Drittel der Patienten werden langdauernde klinische Verläufe beobachtet; die Todesursachen sind dann, dem relativ hohen Durchschnittsalter der Patienten mit Myelodysplasien entsprechend, überwiegend kardiovaskulärer Natur (Aul et al. (1992a), Tricot et al. (1992)).

Seit Ende der achtziger Jahre konnten klinisch-zytogenetisch orientierte Arbeitsgruppen Chromosomenanomalien als wichtige Prognoseparameter bei MDS etablieren (Billström et al. (1988), Kerkhofs et al. (1987), Morel et al. (1993), Nowell et al. (1986), Sanz and Sanz (1992), Solé et al. (1992), Suciú et al. (1990), Toyama et al. (1992)), wobei nur die Studien von Toyama et al. und Morel et al. deutlich mehr als je 100 Patienten mit Chromosomenanomalien umfassten. Übereinstimmend hat sich bei den Untersuchungen ein normaler Karyotyp als prognostisch günstig erwiesen, während sich komplexe Chromosomenanomalien allgemein als Risikofaktoren herausgestellt haben. Komplexe Karyotypveränderungen charakterisieren eine Erkrankungsgruppe, die selbst mit modernen sehr intensiven Chemotherapieverfahren meist nicht zu beeinflussen ist (Schoch et al. (1997)). Dieses äußert sich in einem hohen Anteil an primären Therapieversagern, einer niedrigen Remissionsrate, einer nur kurzen Remissionsdauer und insgesamt einer kurzen Überlebenszeit von im Mittel unter 6 Monaten nach Diagnosestellung. Die äußerst ungünstige Prognose von Patienten mit komplexen Anomalien konnte auch für allogene Knochenmarktransplantationen bestätigt werden (Nevill et al. (1998)). Detailliertere Betrachtungen von Chromosomenanomalien bei MDS zeigen jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse: So ist derzeit immer noch unklar, ob bei Diagnosestellung das Vorhandensein einer normalen Restpopulation (N) neben einer Population mit Karyotypveränderungen (A) in Form eines Mosaik-Karyotyps (NA-Status) für den Erkrankungsverlauf von Bedeutung ist (Nowell (1982)). Weiterhin ist die prognostische Relevanz von distinkten Chromosomenanomalien wie 5q-, Monosomie 7, Trisomie 8, 20q- und anderen, besonders bei Vorliegen von Zusatzanomalien, umstritten (Nowell (1992)). Ursache hierfür dürfte der Mangel an Studien mit ausreichenden Patientenzahlen sein, die Aussagen über relativ seltene Anomalien und Kombinationen von Anomalien zulassen.

Die entscheidende klinische Bedeutung der Chromosomenanalyse bei MDS ergibt sich aus der Möglichkeit, frühzeitig eine individuelle Risikoabschätzung durchführen zu können, die eine Optimierung von Therapiestrategien und eine Individualisierung des Behandlungsangebotes an die Patienten erlaubt, wobei die Optionen von rein supportiver Therapie bis hin zu experimentellen Hochdosis-Konzepten mit autologer Stammzelltransplantation oder allogener Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation reichen können.

Neben dem Karyotyp wurden zahlreiche weitere Parameter in dem Bestreben analysiert, eine frühe und zuverlässige Prognoseabschätzung vornehmen zu können. Obwohl eine generelle Korrelation zwischen der FAB-Klassifikation - und damit im wesentlichen dem medullären Blastenanteil - und dem Überleben der Patienten besteht, weisen die von unterschiedlichen Gruppen publizierten medianen Überlebenszeiten innerhalb der FAB-Subgruppen erhebliche Schwankungen auf. Für RA: 26 - 65